

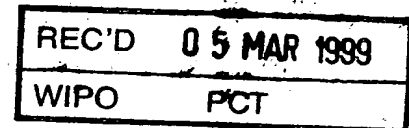
日本国特許庁  
PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて  
いる事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed  
with this Office.

出願年月日  
Date of Application:

1998年 1月16日



出願番号  
Application Number:

平成10年特許願第006412号

出願人  
Applicant(s):

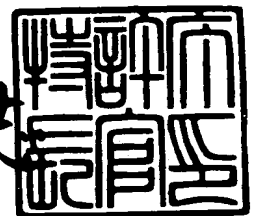
武田薬品工業株式会社

**PRIORITY  
DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

1999年 2月19日

特許庁長官  
Commissioner,  
Patent Office

伴佐山 建志



出証番号 出証特平11-3007009

【書類名】 特許願

【整理番号】 A98002

【提出日】 平成10年 1月16日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 A61K 9/52

---

【発明の名称】 徐放性組成物、その製造法および用途

【請求項の数】 17

【発明者】

    【住所又は居所】 京都府長岡京市長岡2丁目2番45号 岩田ビル3F

    【氏名】 犀川 彰

【発明者】

    【住所又は居所】 兵庫県神戸市東灘区本山南町5丁目4番25-503号

    【氏名】 猪狩 康孝

【特許出願人】

    【識別番号】 000002934

    【氏名又は名称】 武田薬品工業株式会社

    【代表者】 武田 國男

【代理人】

    【識別番号】 100073955

    【弁理士】

    【氏名又は名称】 朝日奈 忠夫

【選任した代理人】

    【識別番号】 100077012

    【弁理士】

    【氏名又は名称】 岩谷 龍

【選任した代理人】

    【識別番号】 100110456

    【弁理士】

    【氏名又は名称】 内山 務

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 005142

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9000052

【包括委任状番号】 9000053

【包括委任状番号】 9721047

【プルーフの要否】 要

【書類名】明細書

【発明の名称】徐放性組成物、その製造法および用途

【特許請求の範囲】

【請求項 1】生理活性物質のヒドロキシナフトエ酸塩を含有してなる徐放性組成物。

【請求項 2】さらに生体内分解性ポリマーを含有する請求項 1 記載の徐放性組成物。

【請求項 3】生理活性物質が生理活性ペプチドである請求項 1 または 2 記載の徐放性組成物。

【請求項 4】生理活性ペプチドが L H-R H 誘導体である請求項 3 記載の徐放性組成物。

【請求項 5】ヒドロキシナフトエ酸が 3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸である請求項 1 または 2 記載の徐放性組成物。

【請求項 6】生体内分解性ポリマーが  $\alpha$ -ヒドロキシカルボン酸重合体である請求項 2 記載の徐放性組成物。

【請求項 7】 $\alpha$ -ヒドロキシカルボン酸重合体が乳酸-グリコール酸重合体である請求項 6 記載の徐放性組成物。

【請求項 8】乳酸とグリコール酸の組成モル%が 100/0~40/60 である請求項 7 記載の徐放性組成物。

【請求項 9】重合体の重量平均分子量が約 3,000~約 100,000 である請求項 8 記載の徐放性組成物。

【請求項 10】水難溶性である請求項 1 記載の徐放性組成物。

【請求項 11】注射用である請求項 1 または 2 記載の徐放性組成物。

【請求項 12】生理活性物質のヒドロキシナフトエ酸塩を含む混合液から溶媒を除去することを特徴とする請求項 1 記載の徐放性組成物の製造法。

【請求項 13】生理活性物質、生体内分解性ポリマーおよびヒドロキシナフトエ酸またはその塩の混合液から溶媒を除去することを特徴とする請求項 2 記載の徐放性組成物の製造法。

【請求項 14】生理活性ペプチドが遊離塩基または酸との塩である請求項 12 または 13 記載の製造法。

【請求項 15】請求項 1 または 2 記載の徐放性組成物を含有してなる医薬。

【請求項 16】請求項 4 記載の徐放性組成物を含有してなる前立腺癌、前立腺肥大症、子宮内膜症、子宮筋腫、子宮線維腫、思春期早発症もしくは乳癌の予防・治療剤または避妊剤。

【請求項 17】生理活性物質、ヒドロキシナフトエ酸またはその塩および生体内分解性ポリマーを含有してなる徐放性組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明が属する技術分野】

本発明は、生理活性物質の徐放性製剤、その製造法および医薬などとしての用途に関する。

【0002】

【従来の技術】

特開平 7-97334 号公報には、生理活性ペプチドまたはその塩と末端に遊離のカルボキシル基を有する生体内分解性ポリマーとからなる徐放性製剤およびその製造法が開示されている。

GB 2209937 号、GB 2234169 号、GB 2234896 号、GB 2257909 号公報および EP 626170A2 号公報には、別途調製したペプチド、タンパク質のパモ酸塩等の水不溶性塩を含んでなる生体内分解性ポリマーを基剤とした組成物またはその製造法が開示されている。

WO 95/15767 号公報には、セトロレリックス (cetrorelix; LH-RH アンタゴニスト) のエンボン酸塩 (パモ酸) およびその製造法が開示されていると同時に、このパモ酸塩を生体内分解性ポリマーに封入してもそのペプチドの放出性はパモ酸塩単独の場合と同様であることが記述されている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

生理活性物質を高含量で含有し、かつその放出速度を制御できる新規組成物を

提供する。

【0004】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、上記の問題点を解決するために鋭意研究の結果、組成物を形成させる際に生理活性物質とヒドロキシナフトエ酸を共存させることにより生理活性物質を高含量で組成物中に取り込み、さらに生体内分解性ポリマー中に両者を封入した場合は、生体内分解性ポリマーが存在しない条件下で調製した生理活性物質とヒドロキシナフトエ酸から形成される組成物からの生理活性物質の放出速度とは異なる速度で生理活性物質が放出され、その放出速度が生体内分解性ポリマーの選択によって制御可能であることを見だし、さらに研究を重ねた結果、本発明を完成するに至った。

【0005】

すなわち、本発明は、

- (1) 生理活性物質のヒドロキシナフトエ酸塩を含有してなる徐放性組成物、
- (2) さらに生体内分解性ポリマーを含有する第(1)項記載の徐放性組成物、
- (3) 生理活性物質が生理活性ペプチドである第(1)項または第(2)項記載の徐放性組成物、
- (4) 生理活性ペプチドがLH-RH誘導体である第(3)項記載の徐放性組成物、
- (5) ヒドロキシナフトエ酸が3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸である第(1)項または第(2)項記載の徐放性組成物、
- (6) 生体内分解性ポリマーが $\alpha$ -ヒドロキシカルボン酸重合体である第(2)項記載の徐放性組成物、
- (7)  $\alpha$ -ヒドロキシカルボン酸重合体が乳酸-グリコール酸重合体である第(6)項記載の徐放性組成物、
- (8) 乳酸とグリコール酸の組成モル%が100/0~40/60である第(7)項記載の徐放性組成物、
- (9) 重合体の重量平均分子量が約3,000~約100,000である第(8)項記載の徐放性組成物、

- (10) 水難溶性である第(1)項記載の徐放性組成物、
- (11) 注射用である第(1)項または第(2)項記載の徐放性組成物、
- (12) 生理活性物質のヒドロキシナフトエ酸塩を含む混合液から溶媒を除去することを特徴とする第(1)項記載の徐放性組成物の製造法、
- (13) 生理活性物質、生体内分解性ポリマーおよびヒドロキシナフトエ酸またはその塩の混合液から溶媒を除去することを特徴とする第(2)項記載の徐放性組成物の製造法、
- (14) 生理活性ペプチドが遊離塩基または酸との塩である第(12)項または第(13)項記載の製造法、
- (15) 第(1)項または第(2)項記載の徐放性組成物を含有してなる医薬、
- (16) 第(4)項記載の徐放性組成物を含有してなる前立腺癌、前立腺肥大症、子宮内膜症、子宮筋腫、子宮線維腫、思春期早発症もしくは乳癌の予防・治療剤または避妊剤、および
- (17) 生理活性物質、ヒドロキシナフトエ酸またはその塩および生体内分解性ポリマーを含有してなる徐放性組成物を提供する。

【0006】

さらに、本発明は、

- (18) ヒドロキシナフトエ酸の配合量が生理活性物質1モルに対して約1～約7モル、好ましくは約1～約2モルである第(1)項記載の徐放性組成物、
- (19) 生理活性物質またはその塩およびヒドロキシナフトエ酸またはその塩を混合、溶解し、次いで溶媒を除去することを特徴とする第(13)項記載の徐放性組成物の製造法、
- (20) 生理活性物質またはその塩とヒドロキシナフトエ酸またはその塩から成る組成物を生体内分解性ポリマーの有機溶媒溶液に溶解し、溶媒を除去することを特徴とする第(14)項記載の徐放性組成物の製造法、
- (21) 生理活性物質またはその塩、生体内分解性ポリマーおよびヒドロキシナフトエ酸またはその塩を混合溶解し、次いで溶媒を除去することを特徴とする第(14)項記載の徐放性組成物の製造法、
- (22) 生理活性物質またはその塩を含む液を内水相とし、生体内分解性ポリマ

ーおよびヒドロキシナフトエ酸またはその塩を含む溶液を油相とするW/O型乳化物を製造し、次いで溶媒を除去することを特徴とする第(14)項記載の徐放性組成物の製造法、

(23) ヒドロキシナフトエ酸またはその塩を含む液を内水相とし、生理活性物質またはその塩および生体内分解性ポリマーを含む溶液を油相とするW/O型乳化物を製造し、次いで溶媒を除去することを特徴とする第(14)項記載の徐放性組成物の製造法、および

(24) 溶媒の除去法が水中乾燥法である第(20)項～第(23)項のいずれかに記載の徐放性組成物の製造法を提供する。

【0007】

本発明で用いられる生理活性物質は、薬理学的に有用なものであれば特に限定を受けないが、例えば、生理活性ペプチドが好ましく、分子量約300～約40,000、好ましくは約400～約30,000、さらに好ましくは約500～約20,000の生理活性ペプチドなどが好適である。

該生理活性ペプチドとしては、例えば、黄体形成ホルモン放出ホルモン(LH-RH)、インスリン、ソマトスタチン、成長ホルモン、成長ホルモン放出ホルモン(GH-RH)、プロラクチン、エリスロポイエチン、副腎皮質ホルモン、メラノサイト刺激ホルモン、甲状腺ホルモン放出ホルモン、甲状腺刺激ホルモン、黄体形成ホルモン、卵胞刺激ホルモン、バソプレシン、オキシトシン、カルシトニン、ガストリン、セクレチン、パンクレオザイミン、コレシストキニン、アンジオテンシン、ヒト胎盤ラクトーゲン、ヒト絨毛性ゴナドトロピン、エンケファリン、エンドルフィン、キョウトルフィン、タフトシン、サイモポイエチン、サイモシン、サイモチムリン、胸腺液性因子、血中胸腺因子、腫瘍壊死因子、コロニー誘導因子、モチリン、デイノルフィン、ボンベシン、ニューロテンシン、セルレイン、ブラジキニン、心房性ナトリウム排泄増加因子、神経成長因子、細胞増殖因子、神経栄養因子、エンドセリン拮抗作用を有するペプチド類など、およびその誘導体、さらにはこれらのフラグメントまたはフラグメントの誘導体などが挙げられる。

本発明で用いられる生理活性ペプチドはそれ自身であっても、薬理学的に許容



される塩であってもよい。このような塩としては、該生理活性ペプチドがアミノ基等の塩基性基を有する場合、無機酸（例、塩酸、硫酸、硝酸、ホウ酸等）、有機酸（例、炭酸、重炭酸、コハク酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸等）などとの塩が挙げられる。

生理活性ペプチドがカルボキシル基等の酸性基を有する場合、無機塩基（例、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属など）や有機塩基（例、トリエチルアミン等の有機アミン類、アルギニン等の塩基性アミノ酸類等）などとの塩が挙げられる。また、生理活性ペプチドは金属錯体化合物（例、銅錯体、亜鉛錯体等）を形成していてもよい。

#### 【0008】

上記した生理活性ペプチドの好ましい例としては、LH-RH誘導体であって、前立腺癌、前立腺肥大症、子宮内膜症、子宮筋腫、思春期早発症、乳癌等の性ホルモン依存性の疾患および避妊に有効なLH-RH誘導体またはその塩が挙げられる。

LH-RH誘導体またはその塩の具体例としては、例えば、トリートメント ウイズ GnRH アナログ：コントラバーシス アンド パースペクティブ（Treatment with GnRH analogs: Controversies and perspectives）〔パルテノン パブリッシング グループ（株）（The Parthenon Publishing Group Ltd.）発行1996年〕、特表平3-503165号公報、特開平3-101695号、同7-97334号および同8-259460号公報などに記載されているペプチド類が挙げられる。

LH-RH誘導体としては、LH-RHアゴニストまたはLH-RHアンタゴニストが挙げられるが、LH-RHアンタゴニストとしては、例えば、一般式〔I〕



〔式中、XはN(4H2-furoyl)GlyまたはNacを、AはNMeTyr、Tyr、Aph(Atz)、NMeAph(Atz)から選ばれる残基を、BはDLys(Nic)、DCit、DLys(AzaglyNic)、DLys(AzaglyFur)、DhArg(Et<sub>2</sub>)、Daph(Atz)およびDhCi から選ばれる残基を、CはLys(Nisp)、ArgまたはhArg(Et<sub>2</sub>)をそれぞれ示す〕で表わされる生理活性ペプチドまた

はその塩などが用いられる。

LH-RHアゴニストとしては、例えば、一般式〔II〕

5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-Y-Leu-Arg-Pro-Z

〔式中、YはDLeu、DAla、DTrp、DSer(tBu)、D2NaIおよびDHis(ImBzl)から選ばれる残基を、ZはまたはGly-NH<sub>2</sub>をそれぞれ示す〕で表わされる生理活性ペプチドまたはその塩などが用いられる。特に、YがDLeuで、ZがNH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>であるペプチドが好適である。

これらのペプチドは、前記文献あるいは公報記載の方法あるいはこれに準じる方法で製造することができる。

【0009】

本明細書中で使用される略号の意味は次のとおりである。

略号	名称
N(4H2-furoyl)Gly:	N-テトラヒドロフロイルグリシン残基
NAc:	N-アセチル基
D2NaI:	D-3-(2-ナフチル)アラニン残基
D4ClPhe:	D-3-(4-クロロ)フェニルアラニン残基
D3Pal:	D-3-(3-ピリジル)アラニン残基
NMeTyr:	N-メチルチロシン残基
Aph(Atz):	N-[5'-(3'-アミノ-1'H-1',2',4'-トリアゾリル)]フェニルアラニン残基
NMeAph(Atz):	N-メチル-[5'-(3'-アミノ-1'H-1',2',4'-トリアゾリル)]フェニルアラニン残基
DLys(Nic):	D-(ε-N-ニコチノイル)リシン残基
Dcit:	D-シトルリン残基
DLys(AzaglyNic):	D-(アザグリシルニコチノイル)リシン残基
DLys(AzaglyFur):	D-(アザグリシルフラニル)リシン残基
DhArg(Et2):	D-(N,N'-ジエチル)ホモアルギニン残基
Daph(Atz):	D-N-[5'-(3'-アミノ-1'H-1',2',4'-トリアゾリル)]フェニルアラニン残基

DhCi: D-ホモシトルリン残基

Lys(Nisp): (ε-N-イソプロピル) リシン残基

hArg(Et2): (N,N'-ジエチル)ホモアルギニン残基

その他アミノ酸に関し、略号で表示する場合、IUPAC-IUBコミッション・オブ・バイオケミカル・ノーメンクレチュア(Commission on Biochemical Nomenclature) (ヨーロッパ・ジャーナル・オブ・バイオケミストリー(European Journal of Biochemistry)第138巻、9~37頁(1984年))による略号または該当分野における慣用略号に基づくものとし、また、アミノ酸に関して光学異性体がありうる場合は、特に明示しなければL体を示すものとする。

#### 【0010】

本発明に用いられるヒドロキシナフトエ酸は、ナフタレンの異なる炭素に1つの水酸基と1つのカルボキシル基が結合したものである。例えば、3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸、1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸、2-ヒドロキシ-1-ナフトエ酸、6-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸などが用いられるが、なかでも、ナフタレンの3位の炭素に水酸基が、2位の炭素にカルボキシル基が結合した3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸が好適である。

ヒドロキシナフトエ酸は塩であってもよい。塩としては、例えば、アルカリ金属(例、ナトリウム、カリウムなど)やアルカリ土類金属塩(例、カルシウム塩、マグネシウム塩など)などの無機塩基との塩、または遷移金属(例、亜鉛、鉄、銅など)との塩などが挙げられる。

#### 【0011】

本発明に用いられる生体内分解性ポリマーとしては、例えば、α-ヒドロキシ酸類(例、グリコール酸、乳酸等)、ヒドロキシジカルボン酸類(例、リンゴ酸)、ヒドロキシトリカルボン酸類(例、クエン酸)等の1種以上から合成され、遊離のカルボキシル基を有する重合体、共重合体、またはこれらの混合物; ポリ-α-シアノアクリル酸エステル; ポリアミノ酸(例、ポリ-g-ベンジル-L-グルタミン酸等); 無水マレイン酸系共重合体(例、スチレン-マレイン酸共重合体等)などが用いられる。

重合の形式は、ランダム、ブロック、グラフトのいずれでもよい。また、上記

$\alpha$ -ヒドロキシ酸類、ヒドロキシジカルボン酸類、ヒドロキシトリカルボン酸類が分子内に光学活性中心を有する場合、D-、L-、DL-体のいずれも用いることができる。これらの中でも、乳酸-グリコール酸重合体、ポリ- $\alpha$ -シアノアクリル酸エステルなどが好ましい。さらに好ましくは、乳酸-グリコール酸重合体である。

#### 【0012】

生体内分解性ポリマーとして乳酸-グリコール酸重合体を用いる場合、その組成比（モル%）は100/0～30/70が好ましく、100/0～40/60が特に好ましい。

上記の乳酸-グリコール酸重合体の重量平均分子量は、通常、約3,000～約500,000、好ましくは約3,000～約200,000、さらに好ましくは約3,000～約100,000が特に好ましい。また、分散度（重量平均分子量/数平均分子量）は、通常約1.2～約4.0が好ましく、さらには約1.5～3.5が特に好ましい。

乳酸-グリコール酸重合体の分解・消失速度は組成あるいは分子量によって大きく変化するが、一般的にはグリコール酸分率が低いほど分解・消失が遅いため、グリコール酸分率を低くするかあるいは分子量を大きくすることによって放出期間を長くすることができる。逆に、グリコール酸分率を高くするかあるいは分子量を小さくすることによって放出期間を短くすることもできる。長期間（例えば、1～12カ月、好ましくは1～6カ月）型徐放性製剤とするには、上記の組成比および重量平均分子量の範囲の乳酸-グリコール酸重合体が好ましい。上記の組成比および重量平均分子量の範囲の乳酸-グリコール酸重合体よりも分解が早い乳酸-グリコール酸重合体を選択すると初期バーストの抑制が困難であり、逆に上記の組成比および重量平均分子量の範囲の乳酸-グリコール酸重合体よりも分解が遅い乳酸-グリコール酸重合体を選択すると有効量の薬物が放出されない期間を生じやすい。

#### 【0013】

本明細書における重量平均分子量、数平均分子量および分散度とは、重量平均分子量が1,110,000、707,000、354,000、189,00

0、156、055、98、900、66、437、37、200、17、100、9、830、5、870、2、500、1、303、500の14種類のポリスチレンを基準物質としてゲルパーミエーションクロマトグラフィー（GPC）で測定したポリスチレン換算の分子量および算出した分散度をいう。測定は、GPCカラムKF804L×2（昭和電工製）、RIモニターL-3300（日立製作所製）を使用し、移動相としてクロロホルムを用いた。また、生体内分解性ポリマーをアセトン-メタノール混合溶媒に溶解し、フェノールフタレインを指示薬としてこの溶液をアルコール性水酸化カリウム溶液でカルボキシル基を滴定して末端基定量による数平均分子量を算出した。以下これを末端基定量による数平均分子量と表記する。末端基定量による数平均分子量が絶対値であるのに対してGPC測定による数平均分子量は、分析または解析条件（例えば、移動相の種類、カラムの種類、基準物質、スライス幅の選択、ベースラインの選択等）によって変動する相対値であるため、一義的な数値化は困難であるが、例えば、乳酸とグリコール酸から無触媒脱水重縮合法で合成され、末端に遊離のカルボキシル基を有する重合体では、GPC測定による数平均分子量と末端基定量による数平均分子量とがほぼ一致する。この乳酸-グリコール酸重合体の場合にはほぼ一致するとは、末端基定量による数平均分子量がGPC測定による数平均分子量の約0.2～約1.5倍の範囲内であることをいい、好ましくは約0.3～約1.2倍の範囲内であることをいう。

#### 【0014】

乳酸-グリコール酸重合体は、例えば、乳酸とグリコール酸からの無触媒脱水重縮合（特開昭61-28521号）あるいはラクタイドとグリコライド等の環状体からの触媒を用いた開環重合（Encyclopedic Handbook of Biomaterials and Bioengineering PartA: Materials, Volume 2, Marcel Dekker, Inc. 1995年）で製造できる。

開環重合で合成される重合体はカルボキシル基を有しない重合体であるが、該重合体を化学的に処理して末端を遊離のカルボキシル基にした重合体（ジャーナル オブ コントロールド リリース（J. Controlled Release），41巻、249-257頁、1996年）を用いることもできる。

上記の末端に遊離のカルボキシル基を有する乳酸-グリコール酸重合体は公知の製造法（例えば、無触媒脱水重縮合法、特開昭61-28521号公報参照）で問題なく製造でき、さらには末端に特定されない遊離のカルボキシル基を有する重合体は公知の製造法（例えば、WO94/15587号公報参照）で製造できる。

また、開環重合後の化学的処理によって末端を遊離のカルボキシル基にした乳酸-グリコール酸重合体は、例えばベーリンガー エンゲルハイム (Boehringer Ingelheim KG) から市販されているものを用いてもよい。

#### 【0015】

本発明の生理活性物質のヒドロキシナフトエ酸塩を含有する徐放性組成物は、該生理活性物質とヒドロキシナフトエ酸とが塩を形成しない状態で含まれていても良い。すなわち、該徐放性組成物は、生理活性物質のヒドロキシナフトエ酸塩以外に、生理活性物質またはその塩（ただし、ヒドロキシナフトエ酸塩を除く）やヒドロキシナフトエ酸またはその塩（ただし、生理活性物質との塩を除く）を含有していてもよい。

本発明の生理活性物質、ヒドロキシナフトエ酸またはその塩および生体内分解性ポリマーを含有する徐放性組成物は、三者が互いに塩を形成していてもよく、例えば、（1）生理活性物質のヒドロキシナフトエ酸塩と生体内分解性ポリマーを含有するもの、（2）生理活性物質のヒドロキシナフトエ酸塩と、生理活性物質と生体内分解性ポリマーとの塩を含有するものであってもよい。

本発明の徐放性組成物において、ヒドロキシナフトエ酸またはその塩は、徐放性組成物の基剤として役割を果たすことができる。

#### 【0016】

本発明の徐放性組成物における生理活性物質の配合量は、生理活性物質の種類、所望の薬理効果および効果の持続期間などによって異なるが、本発明の徐放性組成物が生理活性物質とヒドロキシナフトエ酸の二者からなる場合、生理活性物質とヒドロキシナフトエ酸二者の和に対して、通常約5～約90重量%、約10～約85重量%、より好ましくは約20～約80重量%、特に好ましくは約30～約80重量%である。ヒドロキシナフトエ酸の配合量は、生理活性物質とヒ

ドロキシナフトエ酸の二者の和に対して、通常約10～約95重量%、約15～約90重量%、より好ましくは約20～約80重量%、特に好ましくは約20～約70重量%である。

また、本発明の徐放性組成物が生理活性物質とヒドロキシナフトエ酸と生体内分解性ポリマーの三者からなる場合、本発明の徐放性組成物における生理活性物質の配合量は、生理活性物質とヒドロキシナフトエ酸と生体内分解性ポリマーの三者の和に対して、通常約1～約60重量%、約2～約50重量%、より好ましくは約5～約45重量%、特に好ましくは約10～約40重量%である。

ヒドロキシナフトエ酸の配合量は、生理活性物質とヒドロキシナフトエ酸と生体内分解性ポリマーの三者の和に対して、通常約0.1～約30重量%、約0.2～約25重量%、より好ましくは約0.5～約20重量%である。生体内分解性ポリマーの配合量は、生理活性物質とヒドロキシナフトエ酸と生体内分解性ポリマーの三者の和に対して、通常約20～約99重量%、約30～約95重量%、より好ましくは約40～約90重量%である。

#### 【0017】

本発明の徐放性組成物における生理活性物質とヒドロキシナフトエ酸またはその塩との配合割合としては、通常、生理活性物質1モルに対して、ヒドロキシナフトエ酸またはその塩が約0.1～約8モルである。特に、生理活性物質とヒドロキシナフトエ酸の二者を含有する徐放性組成物の場合、好ましくは、生理活性物質1モルに対して、ヒドロキシナフトエ酸またはその塩が約1～約7モル、特に好ましくは約1～約2モルである。また、生理活性物質とヒドロキシナフトエ酸またはその塩と生体内分解性ポリマーの三者を含有する徐放性組成物の場合、好ましくは、生理活性物質1モルに対して、ヒドロキシナフトエ酸またはその塩が約0.1～約3モル、特に好ましくは約0.2～約2モルである。

本発明の徐放性組成物の形態は特に限定されないが、微粒子（マイクロパーティクル）の形態が好ましく、特にマイクロスフェアの形態が好ましい。本明細書におけるマイクロスフェアとは、溶液に分散させることができる注射可能な球状の微粒子のことをいう。その形状の確認は、例えば、走査型電子顕微鏡による観察であることができる。

【0018】

【発明の実施の形態】

本発明の生理活性物質のヒドロキシナフトエ酸塩を含有する徐放性組成物、例えば、マイクロスフェアの製造法について例示する。

(I) 2ステップ法

生理活性物質またはその塩を上述の生理活性物質の配合量の定義で示した重量比率になるようにヒドロキシナフトエ酸またはその塩の有機溶媒溶液に加え、生理活性物質とヒドロキシナフトエ酸との有機溶媒溶液を作る。

該有機溶媒としては、例えば、アルコール類（例、エタノール、メタノール等）、アセトニトリル、ハロゲン化炭化水素（例、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、トリクロロエタン、四塩化炭素等）、エーテル類（例、エチルエーテル、イソプロピルエーテル等）、脂肪酸エステル（例、酢酸エチル、酢酸ブチル等）、芳香族炭化水素（例、ベンゼン、トルエン、キシレン等）などが用いられる。これらは適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでも、アルコール類が好ましく、特にエタノールが好適である。

生理活性物質とヒドロキシナフトエ酸から成る組成物を析出させるための有機溶媒を除去する方法は、自体公知の方法あるいはそれに準じる方法が用いられる。例えば、ロータリーエヴァポレーターなどを用いて真空度を調節しながら有機溶媒を蒸発させる方法などが挙げられる。

このようにして得られた生理活性物質とヒドロキシナフトエ酸から成る組成物の有機溶媒溶液を再度作り、徐放性組成物（マイクロスフェアまたは微粒子）を作製することができる。

【0019】

該有機溶媒としては、例えば、ハロゲン化炭化水素（例、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、トリクロロエタン、四塩化炭素等）、エーテル類（例、エチルエーテル、イソプロピルエーテル等）、脂肪酸エステル（例、酢酸エチル、酢酸ブチル等）、芳香族炭化水素（例、ベンゼン、トルエン、キシレン等）などが用いられる。これらは適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでも、ハロゲン化炭化水素が好ましく、特にジクロロメタンが好適である。



次いで、得られた生理活性物質およびヒドロキシナフトエ酸から成る組成物を含む有機溶媒溶液を水相中に加え、O（油相）／W（水相）エマルジョンを形成させた後、油相中の溶媒を蒸発させ、マイクロスフェアを調製する。この際の水相体積は、一般的には、油相体積の約1倍～約10,000倍、より好ましくは約5倍～約5,000倍、特に好ましくは約10倍～約2,000倍から選ばれる。

また、上記の外水相中に乳化剤を加えてもよい。該乳化剤は、一般に安定なO／Wエマルジョンを形成できるものであればいずれでもよい。具体的には、例えば、アニオン性界面活性剤（オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウムなど）、非イオン性界面活性剤（ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル〔ツイーン(Tween)80、ツイーン(Tween)60、アトラスパウダー社〕、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体〔HCO-60、HCO-50、日光ケミカルズ〕など）、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、カルボキシメチルセルロース、レシチン、ゼラチン、ヒアルロン酸などが用いられる。これらの中の1種類か、いくつかを組み合わせ使用してもよい。使用の際の濃度は、好ましくは約0.01～10重量%の範囲で、さらに好ましくは約0.05～5重量%の範囲で用いられる。

#### 【0020】

上記の外水相中に浸透圧調節剤を加えてもよい。本発明で用いられる浸透圧調節剤としては、水溶液とした場合に浸透圧を示すものであればよい。該浸透圧調節剤の具体例としては、例えば、~~多価アルコール類、一価アルコール類、単糖類~~、二糖類およびオリゴ糖またはそれらの誘導体などが用いられる。

上記の多価アルコール類としては、例えば、グリセリンなどの二価アルコール類、アラビトール、キシリトール、アドニトールなどの五価アルコール類、マンニトール、ソルビトール、ズルシトールなどの六価アルコール類などが用いられる。なかでも、六価アルコール類などが好ましく、特にマンニトールが好適である。

上記の一価アルコール類としては、例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコールなどが用いられ、このうちエタノールが好ましい。

上記の単糖類としては、例えば、アラビノース、キシロース、リボース、2-デオキシリボースなどの五炭糖類、ブドウ糖、果糖、ガラクトース、マンオース、ソルボース、ラムノース、フコースなどの六炭糖類などが用いられ、なかでも六炭糖類などが好ましい。

上記のオリゴ糖としては、例えば、マルトトリオース、ラフィノース糖の三糖類、スタキオースなどの四糖類などが用いられ、このうち三糖類が好ましい。

上記の単糖類、二糖類およびオリゴ糖の誘導体としては、例えば、グルコサミン、ガラクトサミン、グルクロン酸、ガラクトツロン酸などが用いられる。

これらの浸透圧調節剤は単独で使用しても、混合して使用してもよい。

これらの浸透圧調節剤は、外水相の浸透圧が生理食塩水の浸透圧の約1/50～約5倍、好ましくは約1/25～約3倍となる濃度で用いられる。

#### 【0021】

有機溶媒を除去する方法としては、自体公知の方法あるいはそれに準じる方法がも用いられる。例えば、プロペラ型攪拌機またはマグネチックスターラーなどで攪拌しながら、常圧もしくは徐々に減圧にして有機溶媒を蒸発させる方法、ロータリーエヴァポレーターなどを用いて真空度を調節しながら有機溶媒を蒸発させる方法などが挙げられる。

このようにして得られたマイクロスフェアは遠心分離または濾過して分取した後、マイクロスフェアの表面に付着している遊離の生理活性物質、ヒドロキシナフトエ酸、乳化剤などを蒸留水で数回繰り返し洗浄し、再び蒸留水などに分散して凍結乾燥する。

製造工程中、粒子同士の凝集を防ぐために凝集防止剤を加えてもよい。該凝集防止剤としては、例えば、マンニトール、ラクトース、ブドウ糖、デンプン類（例、コーンスターチ等）などの水溶性多糖、グリシンなどのアミノ酸、フィブリン、コラーゲンなどのタンパク質などが挙げられる。なかでも、マンニトールが好ましい。

また、凍結乾燥後、必要であれば、減圧下マイクロスフェアが同士が融着しない条件内で加温してマイクロスフェア中の水分および有機溶媒の除去をさらに行ってもよい。

加温時間はマイクロスフェアの量などによって異なるものの、一般的にはマイクロスフェア自体が所定の温度に達した後、約12時間～約168時間、好ましくは約24時間～約120時間、特に好ましくは約48時間～約96時間である。

加温方法は、マイクロスフェアの集合が均一に加温できる方法であれば特に限定されない。

該加温乾燥方法としては、例えば、恒温槽、流動槽、移動槽またはキルン中で加温乾燥する方法、マイクロ波で加温乾燥する方法などが用いられる。このなかで恒温槽中で加温乾燥する方法が好ましい。得られたマイクロスフェアは比較的均一な球状の形態をしており、注射投与時の抵抗が少なく、針つまりを起こしにくい。また、細い注射針を使うことができるため、注射時の患者の苦痛が軽減される。

#### 【0022】

##### (II) 1ステップ法

生理活性物質またはその塩を上述の生理活性物質の配合量の定義で示した重量比率になるようにヒドロキシナフトエ酸またはその塩の有機溶媒溶液に加え、生理活性物質とヒドロキシナフトエ酸との有機溶媒溶液を作り、徐放性製剤（マイクロスフェアまたは微粒子）を作製する。

該有機溶媒としては、例えば、アルコール類（例、エタノール、メタノール等）、アセトニトリル、ハロゲン化炭化水素（例、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、トリクロロエタン、四塩化炭素等）、エーテル類（例、エチルエーテル、イソプロピルエーテル等）、脂肪酸エステル（例、酢酸エチル、酢酸ブチル等）、芳香族炭化水素（例、ベンゼン、トルエン、キシレン等）などが用いられる。これらは適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでも、ハロゲン化炭化水素とアルコール類の混液が好ましく、特にジクロロメタンとエタノールとの混液が好適である。

次いで、生理活性物質とヒドロキシナフトエ酸を含む有機溶媒溶液を水相中に加え、O（油相）／W（水相）エマルジョンを形成させた後、油相中の溶媒を蒸発させ、マイクロスフェアを調製する。この際の水相体積は、一般的には油相体

積の約1倍～約10,000倍、より好ましくは約5倍～約5,000倍、特に好ましくは約10倍～約2,000倍から選ばれる。

上記の外水相中に加えてもよい乳化剤や浸透圧調節剤、およびその後の調製法は前記(I)項に記載と同様である。

### 【0023】

本発明の生理活性物質、ヒドロキシナフトエ酸またはその塩および生体内分解性ポリマーを含有する徐放性組成物、例えば、マイクロスフェアの製造法を例示する。

#### (I) 水中乾燥法

##### (i) O/W法

生理活性物質またはその塩を上述の生理活性物質の配合量の定義で示した重量比率になるようにヒドロキシナフトエ酸および生体内分解性ポリマーの有機溶媒溶液に加え、生理活性物質、ヒドロキシナフトエ酸および生体内分解性ポリマーの有機溶媒溶液を作る。

該有機溶媒としては、例えば、ハロゲン化炭化水素(例、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、トリクロロエタン、四塩化炭素等)、エーテル類(例、エチルエーテル、イソプロピルエーテル等)、脂肪酸エステル(例、酢酸エチル、酢酸ブチル等)、芳香族炭化水素(例、ベンゼン、トルエン、キシレン等)、アルコール類(例えば、エタノール、メタノール等)、アセトニトリルなどが用いられる。これらは適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでも、ハロゲン化炭化水素とアルコール類との混液が好ましく、特にジクロロメタンとエタノールとの混液が好適である。

生体内分解性ポリマーの有機溶媒溶液中の濃度は、生体内分解性ポリマーの分子量、有機溶媒の種類によって異なるが、例えば、ジクロロメタンを有機溶媒として用いた場合、一般的には約0.5～約70重量%、より好ましくは約1～約60重量%、特に好ましくは約2～約50重量%から選ばれる。

また、ジクロロメタンとの混有機溶媒としてエタノールを用いた場合の両者の比率は、一般的には約0.01～約50%(v/v)、より好ましくは約0.05～約40%(v/v)、特に好ましくは約0.1～約30%(v/v)から選ばれる。

次いで、得られた生理活性物質またはその塩、ヒドロキシナフトエ酸またはその塩および生体内分解性ポリマーから成る組成物を含む有機溶媒溶液を水相中に加え、O（油相）／W（水相）エマルジョンを形成させた後、油相中の溶媒を蒸発させ、マイクロスフェアを調製する。この際の水相体積は、一般的には油相体積の約1倍～約10,000倍、より好ましくは約5倍～約50,000倍、特に好ましくは約10倍～約2,000倍から選ばれる。

#### 【0024】

上記の外水相中には乳化剤を加えてもよい。該乳化剤は、一般に安定なO／Wエマルジョンを形成できるものであればいずれでもよい。具体的には、例えば、アニオン性界面活性剤（オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウムなど）、非イオン性界面活性剤（ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル〔ツイーン(Tween)80、ツイーン(Tween)60、アトラスパウダー社〕、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体〔HCO-60、HCO-50、日光ケミカルズ〕など）、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、カルボキシメチルセルロース、レシチン、ゼラチン、ヒアルロン酸などが用いられる。これらの中の1種類か、いくつかを組み合わせ使用してもよい。使用の際の濃度は、好ましくは約0.01～10重量%の範囲で、さらに好ましくは約0.05～約5重量%の範囲で用いられる。

上記の外水相中には浸透圧調節剤を加えてもよい。該浸透圧調節剤としては、水溶液とした場合に浸透圧を示すものであればよい。

該浸透圧調節剤としては、例えば、多価アルコール類、一価アルコール類、単糖類、二糖類、オリゴ糖およびアミノ酸類またはそれらの誘導体などが挙げられる。

上記の多価アルコール類としては、例えば、グリセリン等の二価アルコール類、アラビトール、キシリトール、アドニトール等の五価アルコール類、マンニトール、ソルビトール、ズルシトール等の六価アルコール類などが用いられる。なかでも、六価アルコール類が好ましく、特にマンニトールが好適である。

上記の一価アルコール類としては、例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコールなどが挙げられ、このうちエタノールが好ましい。

上記の単糖類としては、例えば、アラビノース、キシロース、リボース、2-デオキシリボース等の五炭糖類、ブドウ糖、果糖、ガラクトース、マンオース、ソルボース、ラムノース、フコース等の六炭糖類が用いられ、このうち六炭糖類が好ましい。

上記のオリゴ糖としては、例えば、マルトトリオース、ラフィノース糖等の三糖類、スタキオース等の四糖類などが用いられ、このうち三糖類が好ましい。

上記の単糖類、二糖類およびオリゴ糖の誘導体としては、例えば、グルコサミン、ガラクトサミン、グルクロン酸、ガラクトツロン酸などが用いられる。

上記のアミノ酸類としては、L-体のものであればいずれも用いることができ、例えば、グリシン、ロイシン、アルギニンなどが挙げられる。このうちL-アルギニンが好ましい。

#### 【0025】

これらの浸透圧調節剤は単独で使用しても、混合して使用してもよい。

これらの浸透圧調節剤は、外水相の浸透圧が生理食塩水の浸透圧の約1/50～約5倍、好ましくは約1/25～約3倍となる濃度で用いられる。

有機溶媒を除去する方法としては、自体公知の方法あるいはそれに準じる方法が用いられる。例えば、プロペラ型攪拌機またはマグネチックスターラーなどで攪拌しながら常圧もしくは徐々に減圧にして有機溶媒を蒸発させる方法、ロータリーエヴァポレーターなどを用いて真空度を調節しながら有機溶媒を蒸発させる方法などが挙げられる。

このようにして得られたマイクロスフェアは遠心分離または濾過して分取した後、マイクロスフェアの表面に付着している遊離の生理活性物質、ヒドロキシナフトエ酸、薬物保持物質、乳化剤などを蒸留水で数回繰り返し洗浄し、再び蒸留水などに分散して凍結乾燥する。

製造工程中、粒子同士の凝集を防ぐために凝集防止剤を加えてもよい。該凝集防止剤としては、例えば、マンニトール、ラクトース、ブドウ糖、デンプン類（例、コーンスターチ等）などの水溶性多糖、グリシンなどのアミノ酸、フィブリン、コラーゲンなどのタンパク質などが用いられる。なかでも、マンニトールが好適である。

## 【0026】

また、凍結乾燥後、必要であれば、減圧下マイクロスフェアが同士が融着しない条件内で加温してマイクロスフェア中の水分および有機溶媒の除去を行ってもよい。好ましくは、毎分10～20℃の昇温速度の条件下で示差走査熱量計で求めた生体内分解性ポリマーの中間点ガラス転移温度よりも若干高い温度で加温する。より好ましくは生体内分解性ポリマーの中間点ガラス転移温度からこれより約30℃高い温度範囲内で加温する。とりわけ、生体内分解性ポリマーとして乳酸-グリコール酸重合体を用いる場合には好ましくはその中間点ガラス転移温度以上中間点ガラス転移温度より10℃高い温度範囲、さらに好ましくは、中間点ガラス転移温度以上中間点ガラス転移温度より5℃高い温度範囲で加温する。

加温時間はマイクロスフェアの量などによって異なるものの、一般的にはマイクロスフェア自体が所定の温度に達した後、約12時間～約168時間、好ましくは約24時間～約120時間、特に好ましくは約48時間～約96時間である。

加温方法は、マイクロスフェアの集合が均一に加温できる方法であれば特に限定されない。

該加温乾燥方法としては、例えば、恒温槽、流動槽、移動槽またはキルン中で加温乾燥する方法、マイクロ波で加温乾燥する方法などが用いられる。このなかで恒温槽中で加温乾燥する方法が好ましい。

## 【0027】

## (ii) W/O/W法 (1)

生理活性物質またはその塩を上述の生理活性物質の配合量の定義で示した重量比率になるように生体内分解性ポリマーの有機溶媒溶液に加え、生理活性物質と生体内分解性ポリマーの有機溶媒溶液を作る。

該有機溶媒としては、例えば、ハロゲン化炭化水素（例、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、トリクロロエタン、四塩化炭素等）、エーテル類（例、エチルエーテル、イソプロピルエーテル等）、脂肪酸エステル（例、酢酸エチル、酢酸ブチル等）、芳香族炭化水素（例、ベンゼン、トルエン、キシレン等）、アルコール類（例えば、エタノール、メタノール等）、アセトニトリルな

どが用いられる。これらは適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでも、ハロゲン化炭化水素が好ましく、特にジクロロメタンが好適である。

生体内分解性ポリマーの有機溶媒溶液中の濃度は生体内分解性ポリマーの分子量、有機溶媒の種類によって異なるが、例えば、ジクロロメタンを有機溶媒として用いた場合、一般的には約0.5～約70重量%、より好ましくは約1～約60重量%、特に好ましくは約2～約50重量%から選ばれる。

次いで、生理活性物質と生体内分解性ポリマーとの有機溶媒溶液（油相）にヒドロキシナフトエ酸またはその塩〔例、アルカリ金属塩（ナトリウム塩、カリウム塩など）、アルカリ土類金属塩（例、カルシウム塩、マグネシウム塩など）または遷移金属（例、亜鉛、鉄、銅など）との塩〕の溶液〔該溶媒としては、水、アルコール類（例、メタノール、エタノール等）、ピリジン、ジメチルアセトアミド等〕を添加する。この混合物をホモジナイザーまたは超音波等の公知の方法で乳化し、W/Oエマルションを形成させる。

次いで、得られた生理活性物質、ヒドロキシナフトエ酸および生体内分解性ポリマーから成るW/Oエマルションを水相中に加え、W（内水相）/O（油相）/W（外水相）エマルションを形成させた後、油相中の溶媒を蒸発させ、マイクロスフェアを調製する。この際の外水相体積は一般的には油相体積の約1倍～約10,000倍、より好ましくは約5倍～約50,000倍、特に好ましくは約10倍～約2,000倍から選ばれる。

上記の外水相中に加えてもよい乳化剤や浸透圧調節剤、およびその後の調製法は前記（I）（i）項に記載と同様である。

【0028】

（ii）W/O/W法（2）

ヒドロキシナフトエ酸またはその塩〔例、アルカリ金属塩（ナトリウム塩、カリウム塩など）、アルカリ土類金属塩（例、カルシウム塩、マグネシウム塩など）または遷移金属（例、亜鉛、鉄、銅など）との塩〕を上述のヒドロキシナフトエ酸の配合量の定義で示した重量比率になるように生体内分解性ポリマーの有機溶媒溶液に加え、ヒドロキシナフトエ酸と生体内分解性ポリマーの有機溶媒溶液を作る。



該有機溶媒としては、例えば、ハロゲン化炭化水素（例、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、トリクロロエタン、四塩化炭素等）、エーテル類（例、エチルエーテル、イソプロピルエーテル等）、脂肪酸エステル（例、酢酸エチル、酢酸ブチル等）、芳香族炭化水素（例、ベンゼン、トルエン、キシレン等）、アルコール類（例えば、エタノール、メタノール等）、アセトニトリルなどが用いられる。これらは適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでも、ハロゲン化炭化水素とアルコール類の混液が好ましく、特にジクロロメタンとエタノールとの混液が好適である。

生体内分解性ポリマーの有機溶媒溶液中の濃度は生体内分解性ポリマーの分子量、有機溶媒の種類によって異なるが、例えば、ジクロロメタンを有機溶媒として用いた場合、一般的には約0.5～約70重量%、より好ましくは約1～約60重量%、特に好ましくは約2～約50重量%から選ばれる。

次いで、ヒドロキシナフトエ酸と生体内分解性ポリマーとの有機溶媒溶液（油相）に生理活性物質またはその塩の溶液〔該溶媒としては、水、アルコール類（例、メタノール、エタノール等）〕を添加する。この混合物をホモジナイザーまたは超音波等の公知の方法で乳化し、W/Oエマルションを形成させる。

次いで、得られた生理活性物質、ヒドロキシナフトエ酸および生体内分解性ポリマーから成るW/Oエマルションを水相中に加え、W（内水相）/O（油相）/W（外水相）エマルションを形成させた後、油相中の溶媒を蒸発させ、マイクロスフェアを調製する。この際の外水相体積は一般的には油相体積の約1倍～約10,000倍、より好ましくは約5倍～約50,000倍、特に好ましくは約10倍～約2,000倍から選ばれる。

上記の外水相中に加えてもよい乳化剤や浸透圧調節剤、およびその後の調製法は前記（I）（i）項に記載と同様である。

#### 【0029】

#### （II）相分離法

本法によってマイクロスフェアを製造する場合には、前記（I）の水中乾燥法に記載した生理活性物質、ヒドロキシナフトエ酸および生体内分解性ポリマー3者から成る組成物を含む有機溶媒溶液にコアセルベーション剤を攪拌下徐々に加

えてマイクロスフェアを析出、固化させる。該コアセルベーション剤は油相体積の約0.01~1,000倍、好ましくは約0.05~500倍、特に好ましくは約0.1~200倍から選ばれる。

コアセルベーション剤としては、有機溶媒と混和する高分子系、鉱物油系または植物油系の化合物等で生理活性物質のヒドロキシナフトエ酸と生体内分解性ポリマー両者の塩複合体を溶解しないものであれば特に限定はされない。具体的には、例えば、シリコン油、ゴマ油、大豆油、コーン油、綿実油、ココナッツ油、アマニ油、鉱物油、*n*-ヘキサン、*n*-ヘプタンなどが用いられる。これらは2種類以上混合して使用してもよい。

このようにして得られたマイクロスフェアを分取した後、ヘプタン等で繰り返し洗浄して生理活性物質、ヒドロキシナフトエ酸および生体内分解性ポリマーからなる組成物以外のコアセルベーション剤等を除去し、減圧乾燥する。もしくは、前記(I)(i)の水中乾燥法で記載と同様の方法で洗浄を行った後に凍結乾燥、さらには加温乾燥する。

#### 【0030】

##### (III) 噴霧乾燥法

本法によってマイクロスフェアを製造する場合には、前記(I)の水中乾燥法に記載した生理活性物質、ヒドロキシナフトエ酸および生体内分解性ポリマーの3者から成る組成物を含有する有機溶媒溶液をノズルを用いてスプレードライヤー(噴霧乾燥器)の乾燥室内に噴霧し、極めて短時間内に微粒化液滴内の有機溶媒を揮発させ、マイクロスフェアを調製する。該ノズルとしては、例えば、二流体ノズル型、圧力ノズル型、回転ディスク型等がある。この後、必要であれば、前記(I)の水中乾燥法で記載と同様の方法で洗浄を行った後に凍結乾燥、さらには加温乾燥してもよい。

上述のマイクロスフェア以外の剤形としてマイクロスフェアの製造法(I)の水中乾燥法に記載した生理活性物質、ヒドロキシナフトエ酸および生体内分解性ポリマーから成る組成物を含む有機溶媒溶液を、例えば、ロータリーエヴァポレーターなどを用いて真空度を調節しながら有機溶媒および水を蒸発させて乾固した後、ジェットミルなどで粉碎して微粒子(マイクロパーティクル)としてもよ

い。

さらには、粉碎した微粒子をマイクロスフェアの製造法（I）の水中乾燥法で記載と同様の方法で洗浄を行った後に凍結乾燥、さらには加温乾燥してもよい。

ここで得られるマイクロスフェアまたは微粒子は、使用する生体内分解性ポリマーまたは乳酸-グリコール酸重合体の分解速度に対応した薬物放出が達成できる。

#### 【0031】

本発明の徐放性組成物は、そのまままたはこれらを原料物質として種々の剤形に製剤化し、筋肉内、皮下、臓器などへの注射剤または埋め込み剤、鼻腔、直腸、子宮などへの経粘膜剤、経口剤（例、カプセル剤（例、硬カプセル剤、軟カプセル剤等）、顆粒剤、散剤等の固形製剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤等の液剤等）などとして投与することができる。

例えば、本発明の徐放性組成物を注射剤とするには、これらを分散剤（例、ツイーン（Tween）80、HC0-60等の界面活性剤、ヒアルロン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム等の多糖類など）、保存剤（例、メチルパラベン、プロピルパラベンなど）、等張化剤（例、塩化ナトリウム、マンニトール、ソルビトール、ブドウ糖、プロリンなど）等と共に水性懸濁剤とするか、ゴマ油、コーン油などの植物油と共に分散して油性懸濁剤として実際に使用できる徐放性注射剤とすることができる。

本発明の徐放性組成物の粒子径は、懸濁注射剤として使用する場合には、その分散度、通針性を満足する範囲であればよく、例えば、平均粒子径として約0.1～300nm、好ましくは約0.5～150nmの範囲、さらに好ましくは約1から100nmの範囲である。

本発明の徐放性組成物を無菌製剤にするには、製造全工程を無菌にする方法、ガンマ線で滅菌する方法、防腐剤を添加する方法等が挙げられるが、特に限定されない。

#### 【0032】

本発明の徐放性組成物は、低毒性であるので、哺乳動物（例、ヒト、牛、豚、犬、ネコ、マウス、ラット、ウサギ等）に対して安全な医薬などとして用いるこ

とができる。

本発明の徐放性組成物の投与量は、主薬である生理活性物質の種類と含量、剤形、生理活性物質放出の持続時間、対象疾病、対象動物などによって種々異なるが、生理活性物質の有効量であればよい。主薬である生理活性物質の1回当たりの投与量としては、例えば、徐放性製剤が1ヵ月製剤である場合、好ましくは、成人1人当たり約0.01mg~10mg/kg体重の範囲、さらに好ましくは約0.05mg~5mg/kg体重の範囲から適宜選ぶことができる。

1回当たりの徐放性組成物の投与量は、成人1人当たり好ましくは、約0.05mg~50mg/kg体重の範囲、さらに好ましくは約0.1mg~3.0mg/kg体重の範囲から適宜選ぶことができる。

投与回数は、数週間に1回、1か月に1回、または数か月（例、3ヵ月、4ヵ月、6ヵ月など）に1回等、主薬である生理活性物質の種類と含量、剤形、生理活性物質放出の持続時間、対象疾病、対象動物などによって適宜選ぶことができる。

### 【0033】

#### 【実施例】

以下に実施例を挙げて本発明をさらに具体的に説明するが、これらは本発明を限定するものではない。

#### 実施例1

N-(S)-Tetrahydrofur-2-oyl-Gly-D2Nal-D4ClPhe-D3Pal-Ser-NMeTyr-DLys(Nic)-Leu-Lys(Nisp)-Pro-DAlaNH<sub>2</sub>（以下、ペプチドAと略記する）の酢酸塩（TAP社製）3429.6mgと3-ヒドロキシー-2-ナフトエ酸（和光純薬工業製）685.2mgとをエタノール15mlに溶解した。この溶液をロータリーエヴァポレーターを用いて徐々に減圧にし、有機溶媒を蒸発させた。この残留物をジクロロメタン5.5mlに再溶解し、予め18℃に調節しておいた0.1%(w/w)ポリビニルアルコール（EG-40、日本合成化学製）水溶液400ml中に注入し、タービン型ホモミキサーを用い、8,000rpmでO/Wエマルジョンとした。このO/Wエマルジョンを室温で3時間攪拌してジクロロメタンを揮散させ、油相を固化させた後、遠心分離機（05PR-2、日立製作所）を用いて2,000rpmで捕集した。これを再び蒸留水に分散後、さ

らに遠心分離を行い、遊離薬物等を洗浄した。捕集されたマイクロスフェアは少量の蒸留水を加えて再分散後、凍結乾燥して粉末として得られた。回収率は65%で、マイクロスフェア中のペプチドA含量および3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸/ペプチドAモル比はそれぞれ75.4%、1.94であった。

## 【0034】

## 実施例2

ペプチドAの酢酸塩1785.1mgと3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸1370.4mgとをエタノール15mlに溶解した。この溶液をロータリーエヴァポレーターを用いて徐々に減圧にし、有機溶媒を蒸発させた。この残留物をジクロロメタン10mlに再溶解し、予め18℃に調節しておいた0.1%(w/w)ポリビニルアルコール水溶液 1000ml中に注入し、その後の操作は実施例1と同様にしてマイクロスフェアを得た。回収率は58%で、マイクロスフェア中のペプチドA含量および3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸/ペプチドAモル比はそれぞれ54.3%、6.15であった。

## 【0035】

## 実施例3

ペプチドAの酢酸塩1800mg、3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸173mgと乳酸-グリコール酸共重合体(乳酸/グリコール酸=50/50(モル%)、重量平均分子量10,100、数平均分子量5,670、末端基定量による数平均分子量3,720、和光純薬工業製)2gとをジクロロメタン6mlとエタノール0.2mlとの混液に溶解し、予め18℃に調節しておいた5%マンニトール含有0.1%(w/w)ポリビニルアルコール水溶液900ml中に注入し、タービン型ホモミキサーを用い、7,000rpmでO/Wエマルションとした。このO/Wエマルションを室温で3時間攪拌してジクロロメタンとエタノールを揮散させ、油相を固化させた後、遠心分離機を用いて2,000rpmで捕集した。これを再び蒸留水に分散後、さらに遠心分離を行い、遊離薬物等を洗浄した。捕集されたマイクロスフェアは250mgのマンニトールと少量の蒸留水を加えて再分散後、凍結乾燥して粉末として得られた。回収率は76%、マイクロスフェア中へのペプチドAの封入率は84.6%で、マイクロスフェア中のペプチドA含量および3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸/ペプチドAモル比はそれぞれ34.7%、1.19であった。

## 【0036】

## 実施例4

ペプチドAの酢酸塩1900mg、3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸182mgと乳酸-グリコール酸共重合体（実施例3に同じ）1.9gとをジクロロメタン6mlとエタノール0.2mlとの混液に溶解し、予め18℃に調節しておいた5%マンニトールと0.05% L-アルギニン含有0.1%(w/w)ポリビニルアルコール水溶液900ml中に注入し、その後の操作は実施例3と同様にしてマイクロスフェアを得た。回収率は85%、マイクロスフェア中へのペプチドAの封入率は88.9%で、マイクロスフェア中のペプチドA含量および3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸/ペプチドAモル比はそれぞれ38.6%、0.83であった。

## 【0037】

## 実施例5

実施例4中の乳酸-グリコール酸共重合体を乳酸/グリコール酸=75/25（モル%）、重量平均分子量10,700、数平均分子量6,100、末端基定量による数平均分子量3,770の乳酸-グリコール酸共重合体に変更し、ジクロロメタン量を6.5mlに変更した以外、実施例4と同様にしてマイクロスフェアを得た。回収率は87%、マイクロスフェア中へのペプチドAの封入率は88.3%で、マイクロスフェア中のペプチドA含量および3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸/ペプチドAモル比はそれぞれ38.3%、0.92であった。

## 【0038】

## 実施例6

ペプチドAの酢酸塩1800mgと乳酸-グリコール酸共重合体（乳酸/グリコール酸=50/50（モル%）、重量平均分子量12,700、数平均分子量7,090、末端基定量による数平均分子量4,780、和光純薬工業製）1.8gとをジクロロメタン7.2mlに溶解した溶液に、3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸ナトリウム塩196mgを水2.3mlに溶解した溶液を加えホモジナイザーで乳化しW/Pエマルションを調製した。このエマルションを予め18℃に調節しておいた5%マンニトール含有0.1%(w/w)ポリビニルアルコール水溶液800ml中に注入し、タービン型ホモミキサーを用い、7,000rpmでW/O/Wエマルションとした。その後の操作は実施例3と同様にしてマ

イクロスフェアを得た。回収率は79%、マイクロスフェア中へのペプチドAの封入率は81.2%で、マイクロスフェア中のペプチドA含量および3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸/ペプチドAモル比はそれぞれ32.8%、0.91であった。

## 【0039】

## 実施例7

5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-Dleu-Leu-Arg-Pro-NH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (以下、ペプチドBと略記する)の酢酸塩(TAP社製)1000mgを1mlの蒸留水に溶解した溶液を、3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸150mgと乳酸重合体(重量平均分子量33,650、数平均分子量20,120、末端基定量による数平均分子量7,790、和光純薬工業製)3.85gとをジクロロメタン5.5mlとエタノール0.35mlとの混液で溶解した溶液と混合しホモジナイザーで乳化し、W/Oエマルションを形成した。次いでこのW/Oエマルションを、予め18℃に調節しておいた0.1%(w/w)ポリビニルアルコール水溶液800ml中に注入し、タービン型ホモミキサーを用い、7,000rpmでW/O/Wエマルションとした。このW/O/Wエマルションを室温で3時間攪拌してジクロロメタンとエタノールを揮散させ、油相を固化させた後、遠心分離機を用いて2,000rpmで捕集した。これを再び蒸留水に分散後、さらに遠心分離を行い、遊離薬物等を洗浄した。捕集されたマイクロスフェアは少量の蒸留水を加えて再分散後、凍結乾燥して粉末として得られた。回収率は49%、マイクロスフェア中へのペプチドBの封入率は106.5%で、マイクロスフェア中のペプチドB含量および3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸/ペプチドBモル比はそれぞれ21.3%、0.93であった。

## 【0040】

## 実験例1

実施例1、2で得られた各マイクロスフェア約40mg、または実施例3~5で得られた各マイクロスフェア約60mgを0.5mlの分散媒(0.25mgのカルボキシメチルセルロース、0.5mgのポリソルベート80、25mgのマンニトールを溶解した蒸留水)に分散して8~10週齢雄性SDラットの背部皮下に22G注射針で投与した。投与後ラットを屠殺して投与部位に残存するマイクロスフェアを取り出し、この

中のペプチドAを定量したその結果を表1に示す。

【0041】

【表1】

	1日	1週	2週	3週	4週
実施例1	73%	30%	11%	6%	6%
実施例2	85%	37%	9%	1%	
実施例3	70%	31%	14%	9%	5%
実施例4	77%	29%	11%	10%	6%
実施例5	81%	44%	25%	17%	13%

【0042】

参考例1

ペプチドB酢酸塩1000mgを1mlの蒸留水に溶解した溶液を、乳酸重合体（重量平均分子量33,650、数平均分子量20,120、末端基定量による数平均分子量7,790、和光純薬工業製）4gをジクロロメタン5mlに溶解した溶液と混合しホモジナイザーで乳化し、W/Oエマルションを形成した。次いでこのW/Oエマルションを、予め18℃に調節しておいた0.1%(w/w)ポリビニルアルコール水溶液800ml中に注入し、タービン型ホモミキサーを用い、7,000rpmでW/O/Wエマルションとした。このW/O/Wエマルションを室温で3時間攪拌してジクロロメタンとエタノールを揮散させ、油相を固化させた後、遠心分離機を用いて2,000rpmで捕集した。これを再び蒸留水に分散後、さらに遠心分離を行い、遊離薬物等を洗浄した。捕集されたマイクロスフェアは少量の蒸留水を加えて再分散後、凍結乾燥して粉末として得られた。回収率は49%、マイクロスフェア中へのペプチドBの封入率は57.1%で、マイクロスフェア中のペプチドB含量は11.4%であった。

【0043】

実施例1および2の実験結果より、ペプチドAと3-ヒドロキシ-2-ナフト



エ酸の2者からなるマイクロスフェアからのペプチドAの放出は、両者の比率の違いにより異なり、3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸の割合が多いほうがペプチドAの放出が速やかであった。また、実施例3、4および5の実験結果より、乳酸-グリコール酸共重合体を加えた3者からなるマイクロスフェアでは、2者のみからなるマイクロスフェアからのペプチドAの放出性とは異なる結果が得られ、さらには乳酸-グリコール酸共重合体の組成や重量平均分子量の異なるものを組み合わせることによりその放出挙動を制御できることが明らかとなった。

実施例7と参考例1の結果より、3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸がマイクロスフェア中のペプチドBの含量を増加させることが明らかとなった。

【0044】

【発明の効果】

本発明の徐放性組成物は、生理活性物質を高含量で含有し、かつその放出速度を制御することができる。

【書類名】要約書

【要約】

【課題】生理活性物質を高含量で含有し、かつその放出速度を制御できる新規組成物を提供する。

【解決手段】生理活性物質のヒドロキシナフトエ酸塩、さらには生体内分解性ポリマーを含有する徐放性組成物、その製造法および該徐放性組成物を含有する医薬。

【選択図】なし

【書類名】  
【訂正書類】

職権訂正データ  
特許願

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】

【識別番号】

000002934

【住所又は居所】

大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号

【氏名又は名称】

武田薬品工業株式会社

【代理人】

申請人

【識別番号】

100073955

【住所又は居所】

大阪府大阪市淀川区十三本町2丁目17番85号

武田薬品工業株式会社大阪工場内

【氏名又は名称】

朝日奈 忠夫

【選任した代理人】

【識別番号】

100077012

【住所又は居所】

大阪府大阪市淀川区十三本町2-17-85 武田

薬品工業株式会社内

【氏名又は名称】

岩谷 龍

【選任した代理人】

【識別番号】

100110456

【住所又は居所】

大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目17番85号

武田薬品工業株式会社 大阪工場内

【氏名又は名称】

内山 務

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000002934]

1. 変更年月日 1992年 1月22日

[変更理由] 住所変更

住 所 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号

氏 名 武田薬品工業株式会社